

課題番号 21

加齢が疼痛感受性に及ぼす影響の解明

[1] 組織

代表者：笠井 慎也

(東京都医学総合研究所)

対応者：佐々木 一益

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

池田 和隆 (東京都医学総合研究所)

藤田 雅代 (東京都医学総合研究所)

田中 美歩 (東京都医学総合研究所)

研究費：物件費 8 万 9 千円 旅費 6 万 1 千円

[2] 研究経過

疼痛伝達は生体に危険を知らせるアラート機能であり、過度な傷害や損傷から生体を守っている。疼痛伝達機能には遺伝子要因や環境要因など様々な要因が関与するが、加齢も疼痛伝達の強度、すなわち疼痛感受性に影響を及ぼす要因の一つである。近年の高齢化社会では、加齢に従い疼痛感受性や鎮痛薬作用がどのように変化するか知見の重要性が高まっている。老齢のヒトでは疼痛に鈍感で傷害を起こしやすいと考えられているが、加齢が引き起こす疼痛感受性変化の機序については詳細な解析が行われていない。本共同研究では、加齢マウスにおいて各種疼痛（侵害受容反応）を解析し、加齢が疼痛感受性や鎮痛薬作用に及ぼす影響を明らかにする。



図1 マウスにおける疼痛（侵害受容反応）の解析用の専用機器（上：hot-plate テスト、下：tail-flick テスト）

以下、令和2年度の研究活動状況の概要を記す。

小動物における侵害受容反応を測定する方法はいくつかあり、近年は専用機器（図1）を用いた統制の取れた解析が主流である。加齢研対応研究者は研究代表者の研究室を訪れ、熱刺激に対する侵害受容反応を解析した。Hot-plate テストおよびtail-flick テストはそれぞれ熱刺激に対する上脊髄性の侵害受容反応および脊髄反射を解析する方法である。解析には成体マウス（6-7ヶ月齢）及び加齢マウス（12-13ヶ月齢）を用いた。

[3] 成果

（3-1）研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、加齢マウスでは成体マウスと比較して、hot-plate latency が有意に亢進していたが、tail-flick latency には変化が見られなかった。このことから、加齢は脊髄反射には影響を及ぼさないもの、脳における侵害受容反応の弁別・情動・認知機能の低下を引き起こしていると考えられる。

第2に、加齢マウスにおける buprenorphine および butorphanol による抗侵害受容効果については、tail-flick テストにおける butorphanol の効果にのみ有意な減弱が見られた。Butorphanol は μ オピオイド受容体部分作動薬、 δ オピオイド受容体拮抗薬、 κ オピオイド受容体作動薬、buprenorphine は μ オピオイド受容体部分作動薬、 δ オピオイド受容体作動薬、 κ オピオイド受容体拮抗薬であることから、加齢は κ オピオイド受容体を介した情報伝達の減弱を引き起こしている可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により加齢研対応者と研究代表者との交流が飛躍的に活性化し、加齢研対応者の疼痛解析技術の取得と向上に繋がった。また buprenorphine および butorphanol は人だけでなく獣医分野でも使用される鎮痛薬であり、本研究成果は愛玩動物の治療など獣医現場で有効な疼痛管理法の策定にもつながり、今後の発展が期待される。研究成果は現在英文雑誌への投稿準備を進めている。

[4] 成果資料

(1) Kasai S, Ikeda K, Takada T, Shiroishi T, Koide T. Molecular signatures of low alcohol consumption in wild-derived mice. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP2021) Virtual Congress, web 開催, 2021.2.26-28.

(2) 笠井慎也, 池田和隆, 高田豊行, 城石俊彦, 小出剛. 野生由来近交系マウス系統におけるアルコール低嗜好性の脳内遺伝子メカニズム. NPBPPP2020 合同年会, Web 開催, 2020.8.21-23.